

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Koji MINE, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HERewith

FOR: PROCESS FOR PRODUCING CYCLOALKANONE DERIVATIVES

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):
Application No. Date Filed

- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Japan	2002-378005	December 26, 2002

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
☐ are submitted herewith
☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.


Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

C. Irvin McClelland
Registration Number 21,124

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年12月26日

出願番号
Application Number:

特願2002-378005

[ST.10/C]:

[JP2002-378005]

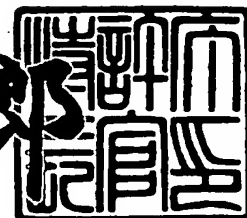
出願人
Applicant(s):

花王株式会社

2003年 6月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3048814

【書類名】 特許願

【整理番号】 102K0246

【提出日】 平成14年12月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 49/00

【発明者】

 【住所又は居所】 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内

 【氏名】 峯 浩二

【発明者】

 【住所又は居所】 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内

 【氏名】 福田 公一

【特許出願人】

 【識別番号】 000000918

 【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100063897

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 古谷 馨

 【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

 【識別番号】 100076680

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

 【識別番号】 100087642

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 古谷 聡

【選任した代理人】

 【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010685

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

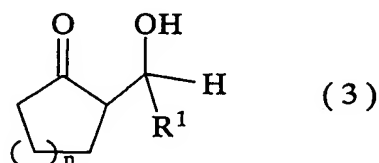
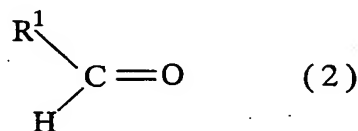
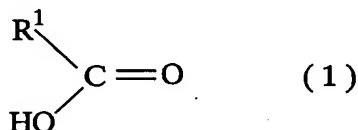
【書類名】 明細書

【発明の名称】 シクロアルカノン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロアルカノンと、式（1）で表されるカルボン酸（以下カルボン酸（1）という）を含有する式（2）で表されるアルデヒド（以下アルデヒド（2）という）とを、水及び塩基触媒存在下でアルドール縮合して、式（3）で表される2-（1-ヒドロキシアルキル）シクロアルカノン及び／又は2-（1-ヒドロキシアリール）シクロアルカノン（以下化合物（3）という）を製造する方法であって、塩基触媒の添加量（単位モル；以下Aという）が、アルデヒド（2）に含まれるカルボン酸（1）の量（単位モル；以下Bという）以上で、かつAとBの差（A-B）がアルデヒド（2）1モルに対し0.06モル以下である、化合物（3）の製造法。

【化1】



（式中、nは1又は2の整数、R¹は水素原子又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、あるいは置換もしくは無置換のアリール基を示す。）

【請求項2】 水の添加量が、シクロアルカノンに対し0.4～1.2重量倍である請求項1記載の製造法。

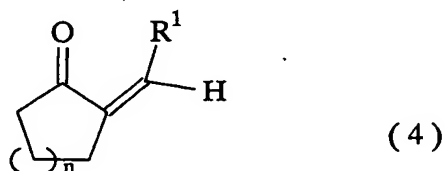
【請求項3】 アルドール縮合反応後に得られる水層部を、繰り返し再使用する、請求項1又は2記載の製造法。

【請求項4】 アルドール縮合反応後、酸添加によるpH調整、分層工程を経て回収される水層部を再使用する、請求項3記載の製造法。

【請求項5】 水層部を再使用する際、添加した酸を中性もしくはアルカリ側（pH7以上）に調整するだけの塩基触媒を請求項1記載の量に加えて添加する、請求項4記載の製造法。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか一項に記載の製造法で得られた化合物（3）を脱水反応させて、式（4）

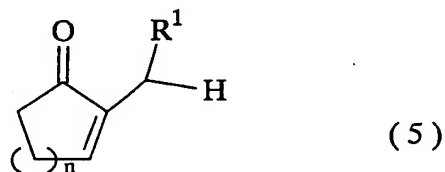
【化2】



（式中、n及びR¹は前記の意味を有する。）

で表される2-（アルキリデン）シクロアルカノン及び／又は2-（アリーレン）シクロアルカノン（以下化合物（4）という）を得、次いで異性化反応させて、式（5）

【化3】



（式中、n及びR¹は前記の意味を有する。）

で表される2-（アルキル）シクロアルケノン及び／又は2-（アリール）シクロアルケノン（以下化合物（5）という）とし、次いで式（6）

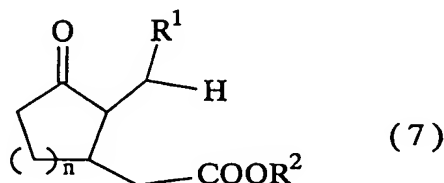
【化4】



(式中、 R^2 は炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、2個の R^2 は同一でも異なってもよい。)

で表されるマロン酸ジエステルと反応させ、次いで水を反応させる、式(7)

【化5】

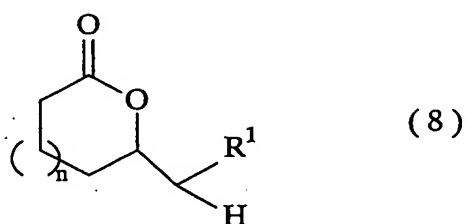


(式中、 n 、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する。)

で表されるアルキル(3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル)アセテート及び/又はアルキル(3-オキソ-2-アリールシクロアルキル)アセテートの製造法。

【請求項7】 請求項1～5のいずれか一項に記載の製造法で得られた化合物(3)を脱水反応させて、化合物(4)を得、次いで異性化反応させて、化合物(5)とし、次いで水素還元させた後、バイヤービリガー酸化させる、式(8)で表される5-アルキル-5-アルカノリド及び/又は5-アリール-5-アルカノリドの製造法。

【化6】



(式中、 n 及び R^1 は前記の意味を示す。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生理活性物質や香料の合成中間体として有用な2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シク

ロアルカノンの製造法、並びにそれを用いた、香料素材や生理活性物質として有用なアルキル（3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル）アセテート及び／又はアルキル（3-オキソ-2-アリールシクロアルキル）アセテート、並びに5-アルキル-5-アルカノリド及び／又は5-アリール-5-アルカノリドの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

2-（1-ヒドロキシアルキル）シクロアルカノンの製造法として、特許文献1には、シクロアルカノンとアルキルアルデヒドとを、アルキルアルデヒド1モルに対して、塩基触媒を約0.05～0.1モル用いてアルドール縮合する方法が、また、特許文献2には、アルキルアルデヒド1モルに対して、塩基触媒を0.04モル以下用いてアルドール縮合する方法が記載されている。

【0003】

しかしながら、アルキルアルデヒドは容易に酸化してアルキルカルボン酸となる性質があり、このアルキルカルボン酸がアルドール縮合中に塩基触媒と反応し、活性を大きく低下させるため、収率及び選択率の低下を招くことが多い。このような酸化を防ぐため、アルキルアルデヒドを窒素シール等で貯蔵、使用方法が取られるが、酸化は少しずつ進行するため、アルキルカルボン酸の混入は避けられない。

【0004】

また、特許文献1及び2に記載の方法では、アルキルアルデヒドに対してシクロアルカノンを過剰に使用するため、反応後に未反応のシクロアルカノンが残存する。反応に使用する水層部はシクロアルカノンを多量に溶解するため、一回の反応で廃棄すると未反応で残存しているシクロアルカノンを大量に損失することになり、環境負荷が増大する。

【0005】

【特許文献1】

特開昭56-147740号公報

【特許文献2】

特開2001-335529号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、アルデヒド中のカルボン酸含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び／又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンを製造し、さらに、シクロアルカノンを効率的に使用して、環境負荷を低減することのできる2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び／又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンの製造法、並びにそれを用いた香料素材や生理活性物質として有用なシクロアルカノン誘導体の製造法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、塩基触媒の添加量を、アルデヒドに含まれるカルボン酸と等モル以上で、かつアルデヒドに対し特定量以下に制御して反応を行うことにより、アルデヒドのカルボン酸含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び／又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンが得られることを見いだした。

【0008】

さらに、反応に使用する水層部を繰り返し再使用することにより、シクロアルカノンを効率的に使用でき、かつ排水を低減し環境負荷低減につながることを見いだした。その中で、酸によるpH調整及び分層後の水層部を再使用する場合、多量の中和塩が蓄積すると反応収率が低下するものの、一回の反応で使用する塩基触媒量を反応が進行する最低限に抑えることによって、その低下を抑えることが可能であることを見いだした。

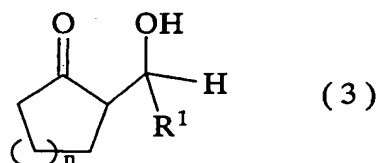
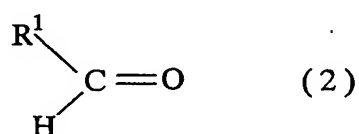
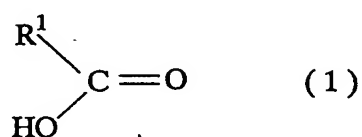
【0009】

本発明は、シクロアルカノンと、式(1)で表されるカルボン酸（以下カルボン酸(1)という）を含有する式(2)で表されるアルデヒド（以下アルデヒド(2)という）とを、水及び塩基触媒存在下でアルドール縮合して、式(3)で表される2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び／又は2-(1

ーヒドロキシアリール）シクロアルカノン（以下化合物（３）という）を製造する方法であって、塩基触媒の添加量（単位モル；以下Ａという）が、アルデヒド（２）に含まれるカルボン酸（１）の量（単位モル；以下Ｂという）以上で、かつＡとＢの差（ $A - B$ ）がアルデヒド（２）１モルに対し０．０６モル以下である、化合物（３）の製造法、及びこのアルドール縮合反応後に得られる水層部を、繰り返し再使用する、化合物（３）の製造法を提供する。

【0 0 1 0】

【化 7】



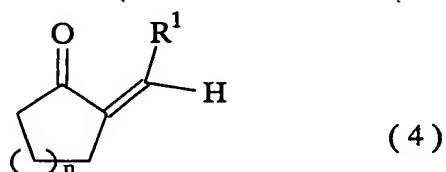
【 0 0 1 1 】

(式中、nは1又は2の整数、R¹は水素原子又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、あるいは置換もしくは無置換のアリール基を示す。)

本発明は、また、上記製造法で得られた化合物（３）を脱水反応させて、式（４）

【0 0 1 2】

【化 8】



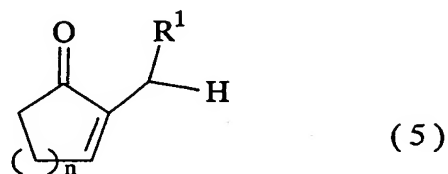
【0013】

(式中、 n 及び R^1 は前記の意味を有する。)

で表される 2-(アルキリデン)シクロアルカノン及び／又は 2-(アリーレン)シクロアルカノン(以下化合物(4)という)を得、次いで異性化反応させて、式(5)

【0014】

【化9】



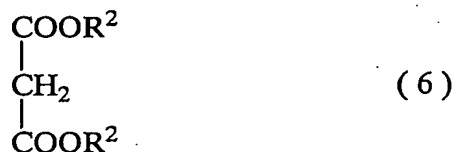
【0015】

(式中、 n 及び R^1 は前記の意味を有する。)

で表される 2-(アルキル)シクロアルケノン及び／又は 2-(アリール)シクロアルケノン(以下化合物(5)という)とし、次いで式(6)

【0016】

【化10】



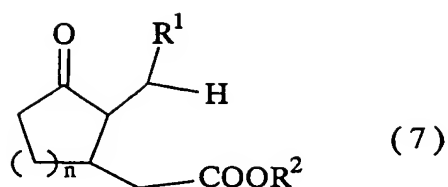
【0017】

(式中、 R^2 は炭素数 1~3 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、2 個の R^2 は同一でも異なってもよい。)

で表されるマロン酸ジエステル(以下化合物(6)という)と反応させ、次いで水を反応させる、式(7)

【0018】

【化 1 1】



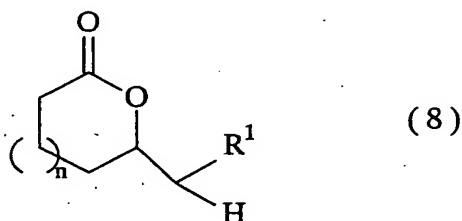
【0019】

(式中、 n 、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する。)

で表されるアルキル (3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル) アセテート及び／又はアルキル (3-オキソ-2-アリールシクロアルキル) アセテート (以下化合物 (7) という) の製造法、並びに化合物 (3) を脱水反応させて、化合物 (4) を得、次いで異性化反応させて、化合物 (5) とし、次いで水素還元させた後、バイヤービリガー酸化させる、式 (8) で表される 5-アルキル-5-アルカノリド及び／又は 5-アリール-5-アルカノリド (以下化合物 (8) という) の製造法を提供する。

【0020】

【化 1 2】



【0021】

(式中、 n 及び R^1 は前記の意味を示す。)

【0022】

【発明の実施の形態】

【化合物 (3) の製造法】

本発明の化合物 (3) の製造法に用いられるシクロアルカノンは、シクロペンタノン又はシクロヘキサノンであり、シクロペンタノンが好ましい。また、アルデヒド (2) としては、 R^1 が炭素数 1~8 のアルキル基であるものが好ましく

、炭素数3～5のアルキルアルデヒドが更に好ましく、炭素数4の直鎖アルキル基を有するアルデヒド（バレルアルデヒド）が特に好ましい。

【0023】

本発明に用いられるアルデヒド（2）は、その酸化物であるカルボン酸（1）を含有する。アルデヒド（2）中のカルボン酸（1）の定量法としては、例えば液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、滴定等が挙げられるが、簡便性を考慮すると滴定によって求められる酸価を利用するのが望ましい。

【0024】

本発明に用いられる塩基触媒としては、式（9）で表される化合物が好ましい。

【0025】



（式中、Mは、Li、Na、K等のアルカリ金属、又はMg、Ca、Ba等のアルカリ土類金属であり、好ましくはアルカリ金属である。mは1又は2の整数である。）

本発明において、塩基触媒の添加量（A）は、良好な反応速度や収率を得る観点から、アルデヒド（2）に含まれるカルボン酸（1）の量（B）以上、即ち等モル以上で、かつAとBの差（A-B）がアルデヒド（2）1モルに対し0.06モル以下、好ましくは0.001～0.02モルである。

【0026】

アルデヒド（2）に含まれるカルボン酸（1）の量（B）は、アルデヒド（2）の酸価（ $mg-KOH/g$ ）のKOH量のモル数に相当する。つまり、アルデヒド（2）の酸価（ $mg-KOH/g$ ）とアルデヒド（2）の量からKOH必要モル数を求め、それと等モル量以上の塩基触媒を添加することにより、収率や選択率の低下を抑えることができる。また、AとBの差（A-B）は、塩基触媒の添加量（A）から、カルボン酸（1）と反応する塩基触媒の量（Bに相当する）を差し引いた、反応を進行させるための有効塩基触媒量であり、この（A-B）を、アルデヒド（2）1モルに対し0.06モル以下とすることにより、シクロアルカノンダイマー等の副生物の生成を抑えることができる。更に水層部を繰り

返し再使用しても高い収率を維持できる。

【0027】

また、本発明の製造法において、水の添加量は、アルデヒド(2)のダイマー、シクロアルカノンのダイマー、高沸成分等の副生成物を抑える観点から、シクロアルカノンに対し0.4～1.2重量倍が好ましく、0.4～0.6重量倍が更に好ましい。

【0028】

シクロアルカノンとアルデヒド(2)とは、良好な収率を得る観点から、アルデヒド(2)1モルに対し、シクロアルカノンを1モル以上反応させることが好ましく、過剰分のシクロアルカノン回収等の生産性を考慮すると1.2～3.0モルが好ましく、1.5～2.7モルが更に好ましい。

【0029】

アルドール縮合の反応温度は、水層部が凝固するのを防止し、シクロアルカノンの2量体等の生成を抑える観点から、 $-5\sim 40^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-5\sim 30^{\circ}\text{C}$ が更に好ましい。

【0030】

本発明の製造法は、シクロアルカノン、水及び塩基触媒を反応槽に仕込み、前記の反応温度に制御しながら、アルデヒド(2)を滴下するのが望ましい。滴下時間は反応槽の温度制御能力に応じて変化させればよく収率に影響しない。滴下終了後、転化率を高めるため必要に応じて熟成反応を行ってもよい。熟成時間も特に限定されないが、長くなると少しずつ副生成物が増加していく。生産性を考慮すると、アルデヒド(2)の滴下時間は1～8時間程度、熟成時間は1～6時間程度が望ましい。また、この反応は、不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。不活性ガスとしては、窒素、アルゴン等が挙げられる。

【0031】

アルドール縮合反応の圧力は、絶対圧で $10\text{ kPa}\sim 1\text{ MPa}$ が好ましく、 $50\sim 300\text{ kPa}$ が更に好ましく、 100 kPa 前後が特に好ましい。

【0032】

アルドール縮合反応は、シクロアルカノンと水の2層系の反応であるから、こ

れを破壊するような溶媒を用いるのは好ましくない。本発明で用いられる溶媒は、反応系において不活性で、生成物の分離精製を阻害しないものであれば特に制限されず、例えば、沸点範囲が140～210℃程度の、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素系溶媒（ノナン、デカン、ウンデカン等）等が挙げられる。

【0033】

アルドール縮合反応で使用した水層部はシクロアルカノンが多量に含むため、分層して水層部を繰り返し再使用することが望ましい。油層部に水層部のいくらかが分配するため、再使用して反応を行う際はその量の水や塩基触媒を追加してもよい。必要なら、さらに追加してもよい。

【0034】

塩基触媒の存在下では、分層に時間を要することがある。この場合は、酸の添加によって分層しやすいpHまで調整し、分層して再使用することも可能である。分層後の油層部からもシクロアルカノン蒸留回収する必要がある場合は、化合物（3）の分解を抑えるため、酸性側、好ましくはpHを4～7に調整するのが望ましい。

【0035】

ここで用いられる酸は特に制限されず、一般的な有機酸、無機酸が使用できるが、取り扱いやすさ、価格等の面から、硫酸、リン酸、縮合リン酸が望ましい。

【0036】

酸を添加した場合は、水層部を再使用して反応を行う際に、前記の塩基触媒量に加え、添加した酸を中性からアルカリ側（pH7以上）に調整するだけの塩基触媒を合わせて添加するのが望ましい。

【0037】

〔化合物（7）の製造法〕

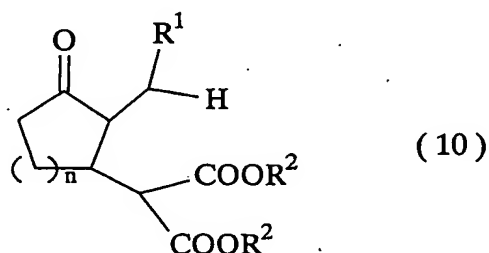
上記製造法で得られた化合物（3）を原料とし、例えば特開昭56-147740号公報に記載の方法により香料素材や生理活性剤として有用な化合物（7）を得ることができる。

【0038】

具体的には、まず化合物(3)をシュウ酸等による脱水反応で化合物(4)を得、次いで、還流n-ブタノール中、水性酸(塩酸又は臭化水素酸等)存在下で異性化反応させ、化合物(5)を得る。次いで、この化合物(5)と化合物(6)とを塩基性触媒存在下に反応させ、式(10)で表される化合物(以下化合物(10)という)を得る。

【0039】

【化13】



【0040】

(式中、 n 、 R^1 及び R^2 は前記の意味を示す。)

化合物(5)に対して化合物(6)を、好ましくは1～5モル倍、更に好ましくは1.2～2モル倍の割合で反応させる。

【0041】

塩基性触媒としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。触媒の使用量は化合物(5)に対して0.005～0.2モル倍が好ましい。溶媒としてはアルコール類等の極性溶媒が好ましい。反応温度は $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲が好ましく、 $0\sim 20^{\circ}\text{C}$ の範囲が更に好ましい。

【0042】

次に、得られた化合物(10)と水とを反応させることにより、化合物(7)を製造することができる。水は、化合物(10)に対して1～3モル倍量を反応系中に滴下しながら反応させることが好ましい。反応温度は $150\sim 250^{\circ}\text{C}$ の範囲が好ましい。

【0043】

〔化合物(8)の製造法〕

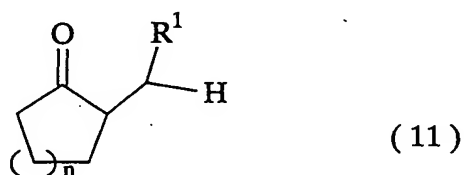
上記製造法で得られた化合物(3)を原料とし、既知の一般的な方法により、香料素材や生理活性剤として有用な化合物(8)を得ることができる。

【0044】

例えば、化合物(7)の製造法と同様に、化合物(3)を脱水反応させて化合物(4)を得、化合物(4)を同様に異性化反応させ、化合物(5)を得る。次いで、Pd/C等の触媒存在下で水素還元させ、式(11)で表される化合物(以下、化合物(11)という)を得る。

【0045】

【化14】



【0046】

(式中、n及びR¹は前記の意味を示す。)

得られた化合物(11)を、例えば特開平9-104681号公報に記載されているように、過酢酸等を酸化剤として用い、バイヤービリガー(Baeyer-Villiger)酸化させて、化合物(8)を得る。

【0047】

【実施例】

実施例1

酸価3.4mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン117.6g(1.4モル)、水125.2g、48%NaOH2.8g(0.033モル)を500mL4つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら0℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド72.4g(0.84モル)を4時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で4時間攪拌した。反応終了後、10%硫酸17.4gで中和し、有機層をガスクロマトグラフィーで分析を行った。分析はメチルシリコンカラムを用い、標準物質としてジエチレングリコールモノエチルエーテル(カルピトール)を加えて行った。その結果、反応終了品中には、2

— (1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンが 1 2 4 . 4 g (0 . 7 3 モル、収率 8 7 . 4 %)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 2 . 5 g (0 . 0 1 6 モル) 含まれていることがわかった。

【 0 0 4 8 】

実施例 2

酸価 4 . 2 m g - K O H / g のバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン 7 1 9 g (8 . 5 5 モル)、水 3 2 0 g、4 8 % N a O H 3 . 5 g (0 . 0 4 2 モル) を 2 L 4 つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 1 5 °C に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 3 1 9 g (3 . 7 0 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2- (1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンが 5 5 7 g (3 . 2 7 モル、収率 8 9 . 0 %)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 6 . 8 g (0 . 0 4 4 モル) 含まれていることがわかった。

【 0 0 4 9 】

実施例 3

酸価 3 . 4 m g - K O H / g のバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン 7 1 9 g (8 . 5 5 モル)、水 3 2 5 g、4 8 % N a O H 2 . 8 g (0 . 0 3 4 モル) を 2 L 4 つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 1 5 °C に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 3 3 7 g (3 . 9 1 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 3 時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2- (1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンが 5 6 2 g (3 . 3 0 モル、収率 8 5 . 0 %)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 9 . 5 g (0 . 0 6 3 モル) 含まれていることがわかった。

【 0 0 5 0 】

実施例 4

酸価 8 . 6 m g - K O H / g のバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン 7 1 9 g (8 . 5 5 モル)、水 3 2 6 g、4 8 % N a O H 1 0 . 0 g (

0.046モル)を2L4つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド319g(3.70モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で4時間攪拌したが、未転化のバレルアルデヒドが残存し、収率が65.3%であった。

【0051】

そこで、48%NaOHをさらに15.8g(0.19モル)添加し、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシー-n-ペンチル)シクロペンタノンが521g(3.06モル、収率83.8%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが18.2g(0.119モル)含まれていることがわかった。

【0052】

比較例1

酸価7.3mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン178g(2.14モル)、水80g、48%NaOH0.62g(0.007モル)を500mL4つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド80.4g(0.93モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で3時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシー-n-ペンチル)シクロペンタノンが62.9g(0.37モル、収率40.0%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが0.55g(0.004モル)含まれていることがわかった。

【0053】

実施例1～4及び比較例1の反応条件及び結果をまとめて表1に示す。

【0054】

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1
バレルアルデヒドの酸価 (mg-KOH/g)	3.4	4.2	3.4	8.6	7.3
バレルアルデヒド添加量(P) (モル)	0.84	3.70	3.91	3.70	0.93
バレルアルデヒド中の カルボン酸含有量(B) (モル)	0.004	0.024	0.020	0.049	0.010
シクロペンタノン添加量 (モル)	1.40	8.55	8.55	8.55	2.14
NaOH添加量(A) (モル)	0.033	0.042	0.034	0.236	0.007
有効NaOH量(A-B) (モル)	0.029	0.019	0.014	0.187	-0.003
反応温度 (°C)	0	15	15	15	15
バレルアルデヒド滴下時間 (hr)	4	5	5	5	5
熟成時間 (hr)	4	2	3	6	3
シクロペンタノン／バレルアルデヒド (モル比)	1.7	2.3	2.2	2.3	2.3
添加NaOH／バレルアルデヒド (モル比)	0.0394	0.0115	0.0087	0.0637	0.0080
有効NaOH／バレルアルデヒド*1 (モル比)	0.0342	0.0051	0.0035	0.0505	-0.0032
水／シクロペンタノン (重量比)	1.06	0.45	0.45	0.45	0.45
2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンの含有量(Q) (モル)	0.73	3.27	3.30	3.06	0.37
収 率 (%) *2	87.4	89.0	85.0	83.8	40.0

*1: アルキルアルデヒド1モルに対するAとBの差(A-B)である。

*2: 収率(%) = $[Q / (P - B)] \times 100$

【 0 0 5 5 】

実施例 5

(a) 酸価 1. 0 mg-KOH/g のバレルアルデヒドを原料として用い、シ

クロペンタノン 112.3 g (1.34 モル)、水 50.0 g、48% NaOH 0.24 g (0.0029 モル) を 500 mL 4 口フラスコに仕込み、攪拌しながら 15℃ に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 50.0 g (0.58 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、105% 縮合リン酸 0.23 g (0.0025 モル) で中和し、40℃ で分層した。有機層は 170.4 g、水層は 42.4 g 得られた。水層の pH は 5.5 であった。有機層について、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシー-n-ペンチル)シクロペンタノンが 86.0 g (0.505 モル、収率 87.2%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 2.29 g (0.015 モル)、シクロペンタノンダイマーが 1.9 g (0.011 モル、含量 1.1%) 含まれており、水層部には 2.8 g のシクロペンタノンが含まれていることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって 58.3 g のシクロペンタノンと 8 g の水が回収できた。また、水層部に含まれるリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための NaOH 量を滴定によって求めると、0.0062 モルであった。

【0056】

(b) 次に、(a) の水層部と蒸留留分を 500 mL 4 口フラスコに仕込み、さらにここに、シクロペンタノン 51.1 g (再使用分を含め 1.34 モル) と、添加したリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための分を含めて、48% NaOH 0.87 g (0.0105 モル) を仕込み、攪拌しながら 15℃ に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 50.0 g (0.58 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、105% 縮合リン酸 0.84 g (0.009 モル) で中和し、40℃ で分層した。水層の pH は 5.5 であった。有機層は 171.2 g、水層は 4.33 g 得られた。有機層について、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシー-n-ペンチル)シクロペンタノンが 83.5 g (0.490 モル、収率 84.6%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 2.28 g (0.015 モル) 含まれていることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって 61.7 g のシクロペンタノンと 8.5 g の水が回収できた。また、水層部に含まれるリン

酸をリン酸3ナトリウムにするためのNaOH量を滴定によって求めると、0.028モルであった。

【0057】

(c) さらに、(b)の水層部と蒸留留分を500 mL 4つ口フラスコに仕込み、さらにここに、シクロペンタノン48.2 g (再使用分を含め1.34モル)と、添加したリン酸をリン酸3ナトリウムにするための分を含めて、48% NaOH 1.96 g (0.0236モル)を仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド50.0 g (0.58モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸1.89 g (0.0203モル)で中和し、40℃で分層した。水層のpHは5.5であった。有機層は170.7 g、水層は4.72 g得られた。有機層について、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが82.4 g (0.484モル、収率83.5%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが2.25 g (0.015モル)含まれていることがわかった。

【0058】

比較例2

(a) 酸価7.5 mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン224.6 g (2.67モル)、水100 g、48% NaOH 9.7 g (0.116モル)を1 L 4つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド100 g (1.16モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸9.3 g (0.100モル)で中和し、40℃で分層した。有機層は343.7 g、水層は99.9 g得られた。水層のpHは5.5であった。有機層について、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが165.8 g (0.974モル、収率84.9%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが4.58 g (0.030モル)、シクロペンタノンダイマーが10.1 g (0.060モル、含量2.9%)含まれており、水層部には6.7 gのシクロペンタノンが含まれてい

ることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって 116.7 g のシクロペンタノンと 16 g の水が回収できた。また、水層部に含まれるリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための NaOH 量を滴定によって求めると、0.251 モルであった。

【0059】

(b) 次に、(a) の水層部と蒸留留分を 1 L 4 つ口フラスコに仕込み、さらにここに、シクロペンタノン 224.6 g (再使用分を含め 2.67 モル) と、添加したリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための分を含めて、48% NaOH 22.6 g (0.271 モル) を仕込み、攪拌しながら 15℃ に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 100 g (1.16 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、105% 縮合リン酸 21.7 g (0.233 モル) で中和し、40℃ で分層した。水層の pH は 5.5 であった。有機層は 348.8 g、水層は 123.2 g 得られた。有機層について、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが 113.5 g (0.667 モル、収率 58.1%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 4.56 g (0.030 モル) 含まれていることがわかった。

【0060】

実施例 5 及び比較例 2 の反応条件及び結果をまとめて表 2 に示す。

【0061】

【表 2】

	実施例 5			比較例 2	
	(a) 工程	(b) 工程	(c) 工程	(a) 工程	(b) 工程
バレラルデヒドの酸価 (mg-KOH/g)	1	1	1	7.5	7.5
バレラルデヒド添加量(P) (モル)	0.58	0.58	0.58	1.16	1.16
バレラルデヒド中のカルボン酸 含有量(B) (モル)	0.00089	0.00089	0.00089	0.013	0.013
シクロペンタノン添加量 (モル)	1.34	1.34	1.34	2.67	2.67
NaOH添加量(A) (モル)	0.0029	0.0105	0.0236	0.116	0.271
回収水層中NaOH量(C) (モル)		0.0024	0.0107		0.098
触媒NaOH量(D)* ¹ (モル)	0.0029	0.0066	0.0067	0.116	0.117
有効NaOH量(D-B) (モル)	0.0020	0.0057	0.0058	0.103	0.104
リン酸添加量 (モル)	0.0025	0.0090	0.0203	0.100	0.233
回収水層中のリン酸量 (モル)	0.0021	0.0075	0.017	0.084	0.193
リン酸をNa塩にするための NaOH量(E) (モル)	0.0062	0.028		0.251	
反応温度 (°C)	15	15	15	15	15
バレラルデヒド滴下時間 (hr)	5	5	5	5	5
熟成時間 (hr)	2	2	2	2	2
シクロペンタノン／バレラルデヒド (モル比)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
添加NaOH／バレラルデヒド (モル比)	0.0050	0.0180	0.0406	0.1001	0.2332
有効NaOH／バレラルデヒド* ² (モル比)	0.0034	0.0099	0.0100	0.0887	0.0896
水／シクロペンタノン (重量比)	0.445	0.445	0.445	0.445	0.445
2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンの含有量(Q) (モル)	0.505	0.490	0.484	0.974	0.667
収 率 (%) * ³	87.2	84.6	83.5	84.9	58.1
シクロペンタノンダイマー含量(%)	1.1	-	-	2.9	-

*1: D=A+C-(前工程のE)

*2: アルキルアルデヒド1モルに対する有効塩基触媒量(D-B)である。

*3: 収率(%)=[Q/(P-B)]×100

【 0 0 6 2 】

表 2 から明らかなように、実施例 5 及び比較例 2 の (a) 工程における A と B

の差 (A-B) がアルデヒド 1 モルに対し、実施例 5 では 0.06 モル以下であるが、比較例 2 では 0.06 モルより大きい。従って、比較例 2 の (a) 工程ではシクロペンタノンダイマー含量が多く、水層部を再使用した (b) 工程では実施例 5 に比べて収率が低下している。

【0063】

実施例 6

実施例 1 の反応を 2 回行って得たものを蒸留してシクロペンタノンと水を回収し、そのうち 2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノン 1.01 モル及び 2-ペンチリデンシクロペンタノン 0.022 モルにシュウ酸を 0.0206 モル添加して 120℃ にて反応した。この中に含まれる 2-ペンチリデンシクロペンタノンは 141 g (0.93 mol) であった。この濾過終了物を n-ブタノール 153 g に溶かし、130℃ に昇温した後、同温度で 3-ピコリン 14.5 g (0.15 mol) と 35% 塩酸 10.5 g (0.1 mol) の混合液を 30 分で滴下した。滴下終了後、同温度で 3.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、有機層を分析した結果、反応終了品中には、2-ペンチル-2-シクロペンテノンが 118 g 含まれていることがわかった。この異性化反応の収率は 83% であった。

【0064】

この反応終了品から、2-ペンチル-2-シクロペンテノンを 95 g (0.6 mol) 精製した。さらに、窒素雰囲気下にてマロン酸ジメチル 118 g (0.9 mol) を無水メタノール 38 g に溶解し、0℃ に冷却して、ナトリウムメトキシド (30% メタノール溶液) 6.5 g (0.036 mol) を添加したものに、上記で得られた 2-ペンチル-2-シクロペンテノン 95 g (0.6 mol) を 0℃ で、2 時間かけて滴下した。滴下終了後、未反応のマロン酸ジメチルを減圧留去し、160 g のマイケル付加物を得た。

【0065】

蒸留留出管をつけた反応装置に、上記で得られたマイケル付加物を加え、215℃ に加熱し、水を 3.2 g/h (2%/h) の速度で滴下した。発生する二酸化炭素とメタノールを留出させながら、215℃ で、4 時間滴下反応を行った。

反応終了後、粗生成物 1 2 6 g 中に、3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチル 1 2 3 g を得た。全工程収率は 6 0 % であった。

【 0 0 6 6 】

粗生成物を精留して得られた 3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチルは、フルーティでジャスミン様の香気を有しており、香料素材としても優れたものであった。

【 0 0 6 7 】

比較例 3

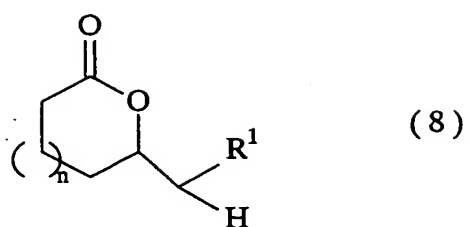
比較例 1 の反応を 3 回行って得たものを蒸留してシクロペンタノンと水を回収し、そのうち 2- (1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノン 1. 1 1 モル及び 2-ペンチリデンシクロペンタノン 0. 0 1 2 モルにシュウ酸を 0. 0 2 0 6 モル添加して 1 2 0 °C にて反応した。その後、実施例 6 と同様に反応を行って 3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチルを得た。その結果、全工程収率は 2 8 % であった。

【 0 0 6 8 】

【発明の効果】

本発明の方法によれば、シクロアルカノンと、カルボン酸 (1) を含有するアルデヒド (2) を原料として、アルデヒド (2) のカルボン酸 (1) の含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で化合物 (3) を製造するとともに、シクロアルカノンを効率的に使用でき、排水の低減により環境負荷を低減することができる。更に、得られた化合物 (3) を用い、香料素材や生理活性物質として有用な化合物 (7) 及び化合物 (8) を効率的に製造することができる。

【化 3】



(n は 1 又は 2、 R^1 は H、 C_{1-8} のアルキル基等、 R^2 は C_{1-3} のアルキル基を示す。)

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
氏 名 花王株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月18日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
氏 名 花王株式会社